

引用:崔瀚文,贾福运,张茜,马轶楠,张正威,徐强.基于“湿浊痰饮”理论探讨中医药调节免疫机制治疗慢性心衰的研究进展[J].中医导报,2026,32(4):153-159,193.

基于“湿浊痰饮”理论探讨中医药调节免疫机制治疗慢性心衰的研究进展*

崔瀚文¹,贾福运²,张茜²,马轶楠¹,张正威¹,徐强²

(1.天津中医药大学,天津 301617;

2.天津中医药大学第二附属医院,天津 300150)

[摘要] 心力衰竭作为心系疾病的终末阶段,其发病率和死亡率呈上升趋势,已经成为全球严重的公共卫生问题。心衰的发病涉及多种机制,其中免疫系统激活是重要途径之一,贯穿疾病始终。“湿浊痰饮类病”理论,为临床心衰的辨证论治提供了理论指导,湿、浊、痰、饮类阴邪是心衰发生发展的核心病理因素,在治疗上采用温阳化湿类中药以求化湿泻浊,涤痰逐饮。而免疫机制失衡与湿浊痰饮的产生密切相关,“阳微阴弦”很好地揭示了免疫机制与湿浊痰饮的关联,免疫机制失衡即为“阳微”,湿浊痰饮类阴邪产生即为“阴弦”。中医药在治疗心衰中,用温阳益气类中药调节免疫失衡,以治疗“阳微”本虚;化湿逐痰类中药治疗湿浊痰饮类阴邪,以化“阴弦”标实。文章基于免疫机制在心衰发病中的作用,从“湿浊痰饮”理论探讨心衰发病的病机,并基于湿浊痰饮理论综述了温阳化湿类中药如何通过调节免疫机制防治心衰,丰富湿浊痰饮类病理论,为临床心衰的中医诊疗提供更加坚实的科学基础。

[关键词] 心衰;免疫机制;湿浊痰饮;中医药;阳微阴弦;综述

[中图分类号] R259 [文献标识码] A [文章编号] 1672-951X(2026)04-0153-07

DOI:10.13862/j.cn43-1446/r.20260225.001

Research Progress in Traditional Chinese Medicine Regulating Immune Mechanisms for Chronic Heart Failure Based on the Theory of "Damp-Turbidity-Phlegm-Rheum"

CUI Hanwen¹, JIA Fuyun², ZHANG Qian², MA Yi'nan¹, ZHANG Zhengwei¹, XU Qiang²

(1.Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China;

2.The Second Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300150, China)

[Abstract] As the terminal stage of cardiac diseases, heart failure has shown an increasing trend in morbidity and mortality and has become a major global public health problem. The pathogenesis of heart failure involves multiple mechanisms, among which immune system activation is one critical pathway throughout the course of the disease. The theory of "damp-turbidity-phlegm-rheum type diseases" provides theoretical guidance for syndrome differentiation and treatment of heart failure in clinical practice. Yin pathogens including dampness, turbidity, phlegm, and rheum are the core pathological factors in the occurrence and progression of heart failure. In the treatment, traditional Chinese medicines (TCM) with the actions of warming Yang and resolving dampness are applied to eliminate dampness and turbidity, as well as resolve phlegm and rheum. The imbalance of immune mechanisms is closely associated with the formation of damp-turbidity-phlegm-rheum. "Yang Wei Yin Xian" well illustrates the relationship between immune mechanisms and damp-turbidity-phlegm-rheum. The imbalance of immune mechanisms corresponds to "Yang Wei", while the production of Yin pathogens such as damp-turbidity-phlegm-rheum corresponds to "Yin Xian". In the treatment of heart failure with TCM, herbs that warm Yang and tonify Qi are used to regulate immune imbalance, targeting the root deficiency of "Yang

*基金项目:国家自然科学基金项目(82374195);天津市教委科研项目(2024KJ044, 2025KJ123)

通信作者:徐强,男,主任医师,研究方向为中医药治疗心脑血管疾病

Wei". Herbs that resolve dampness and dispel stasis are used to treat pathogenic factors of damp-turbidity-phlegm-rheum, so as to alleviate the excess manifestation of "Yin Xian". Based on the role of immune mechanisms in the pathogenesis of heart failure, this paper explores the pathogenesis of heart failure from the theory of "damp-turbidity-phlegm-rheum". It also reviews how TCM with the actions of warming Yang and resolving dampness prevents and treats heart failure by regulating immune mechanisms, so as to enrich the theory of diseases induced by damp-turbidity-phlegm-rheum and provide a more solid scientific basis for TCM diagnosis and treatment of heart failure.

[Keywords] heart failure; immune mechanism; damp-turbidity-phlegm-rheum; traditional Chinese medicine; Yang Wei Yin Xian; review

心力衰竭(heart failure, HF)是一种由于缺血性或非缺血性原因导致的心脏功能和/或结构异常的临床综合征,以呼吸困难等为主要临床表现^[1]。作为一种全球性流行病, HF影响着全球至少2 600万人,并且其患病率将随着人口老龄化而持续升高^[2]。HF的卫生经济负担极为沉重,大幅增加了医疗保健资源的消耗^[3],受高患病率、高死亡率和治疗费用昂贵等因素影响, HF已成为全球性重大公共卫生问题^[4]。在我国, HF标准化患病率为1.1%,并且由于人口老龄化,以及缺血性心脏病的治疗和生存得到改善,有效延长患者的生存时间, HF的患病率呈持续上升趋势^[5]。

HF在中医学中归属于“心水”“心胀”范畴^[6]。早在《黄帝内经》中就有对该病症的描述,其载“夫心胀者,烦心短气,卧不安”^[7]。张仲景在《金匮要略》中有言“心水者,其身重而少气,不得卧,烦而躁,其人阴肿”^[8]。现代研究证实,中医药治疗 HF具有整体调节、多靶点治疗、副作用小等优势^[9],不仅可以改善喘憋等症状,还能提高患者生活质量、增加活动耐量、改善心功能等^[10]。“湿浊痰饮类病”理论由国医大师张伯礼教授提出,其将所有津液异化类疾病分为四类,指出津液弥漫汽化者为湿,聚则生热,热煎黏稠则为痰,寒凝清稀者为饮,四者同属阴邪,具有重浊黏腻、充斥三焦、弥漫流溢等共性^[11]。《金匮要略》中以“阳微阴弦”^[8]高度概括了胸痹的病机,这亦可概括心衰的病机,阳微是指心、脾、肺、肾之本虚,阴弦即指湿、浊、痰、饮以及瘀血之标实,因此在防治心衰的过程中,应重视祛除阴邪、固护阳气,积极祛除湿浊痰饮类阴邪,截断“阳微阴弦”之势^[12]。本文将基于“湿浊痰饮”理论结合免疫机制探讨心衰的发病病机以及中药治疗原则,以期为临床诊疗提供更多理论支持。

1 基于免疫机制探讨心衰的发病

HF的发生和发展是一个复杂的生物过程,涉及多种机制,目前被发现包括但不限于心肌重构、神经体液系统的激活、免疫系统的激活、铁死亡、代谢异常和氧化应激^[13]。研究发现, HF患者的血浆细胞因子水平升高^[14],表明免疫系统激活是 HF疾病发生发展的重要途径^[15]。免疫机制在维持心脏稳态、应对损伤和调节炎症反应方面发挥着重要的作用,进而影响 HF发展过程中的心脏组织修复和重塑^[16]。然而,这种作用是双重的,一方面,适度的免疫反应无疑有助于损伤后心脏组织的修复^[17];另一方面,过度、失调的免疫反应可能导致进一步的

心脏损伤并加速 HF的进展^[18]。

1.1 先天免疫 在慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)的早期病因中,例如在心肌梗死(myocardial infarct, MI)的情况下,缺血性微环境和坏死的心肌细胞触发白细胞浸润,激活的免疫反应启动了再生过程,去除了受损或坏死细胞,并通过形成疤痕来修复梗死区域^[19],这种先天免疫反应主要由浸润的单核细胞/巨噬细胞和中性粒细胞介导^[20]。先天免疫系统的早期激活对于 MI后的组织修复和伤口愈合至关重要,而不平衡的炎症反应和炎症消退缺陷被认为是 MI后左心室不良重塑的主要驱动因素^[21]。

1.1.1 单核细胞 心肌梗死小鼠模型的研究表明, MI后单核细胞出现时间双相反应。在早期高表达淋巴细胞抗原6复合体C链(lymphocyte antigen 6 complex high, Ly-6Chi)单核细胞占主导地位,并表现出吞噬、蛋白水解和炎症功能,表达肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)、基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)、组织蛋白酶(cathepsins)和纤溶酶原激活剂尿激酶(urokinase-type plasminogen activator, uPA)的促炎性 Ly-6Chi单核细胞主要被募集到受伤的心肌中,以响应单核细胞趋化蛋白1(Monocyte Chemotactic Protein 1, MCP-1)/C-C基序趋化因子配体2(C-C motif chemokine ligand 2, CCL2)的增加并促进坏死碎片的清除;后期低表达淋巴细胞抗原6复合体C链(Lymphocyte antigen 6 complex low, Ly-6Clo)单核细胞占主导地位,具有减弱的炎症特性, Ly-6Clo越来越多地募集到表达修复因子,包括白介素-10(interleukin-10, IL-10)、转化生长因子 β (transforming growth factor β , TGF- β)和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)到受损心肌中,这强调了心肌受损后免疫反应平衡与协调的重要性^[22]。

1.1.2 巨噬细胞 与单核细胞类似,巨噬细胞的极化亦有时间依赖性,促炎的M1巨噬细胞和促进修复的M2巨噬细胞之间的平衡失控可能导致不受控制的炎症,并导致不良的左心室重塑和 HF^[23]。巨噬细胞根据微环境极化为M1、M2两个亚群^[24],受促炎信号刺激,如脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)和 γ 干扰素(interferon- γ , IFN- γ),介导激活M1巨噬细胞,通过释放细胞因子[包括:白细胞介素-12(interleukin-12, IL-12)、白细胞介素-23(interleukin-23, IL-23)、白细胞介素-27(inter-

leukin-27, IL-27)、TNF- α 、趋化因子[包括:C-X-C基序趋化因子9(C-X-C motif chemokine ligand, CXCL9)、C-X-C基序趋化因子10(C-X-C motif chemokine ligand 10, CXCL10)、C-X-C基序趋化因子11(C-X-C motif chemokine ligand 11, CXCL11)]和MMP发挥促炎以及吞噬作用。而抗炎细胞因子[如:白细胞介素-4(interleukin-4, IL-4)、白细胞介素-13(interleukin-13, IL-13)]介导激活M2巨噬细胞释放白细胞介素-10(interleukin-10, IL-10)和生长因子(growth factor, GF),促进成纤维细胞介导的细胞外基质产生、细胞增殖和血管生成,从而促进组织重塑和修复^[25]。

1.1.3 中性粒细胞 在心脏缺血性损伤或压力超负荷后,中性粒细胞是第一个大量募集的先天免疫细胞^[26]。心肌细胞缺血后的最初几个小时内,由于细胞碎片和炎症信号的吸引,中性粒细胞大量浸润梗死区域^[27],在MI后清除病原体或碎片、炎症消退和恢复组织稳态方面起着关键作用^[28]。此外,中性粒细胞也会发生极化,N1极化促炎中性粒细胞在缺血损伤后早期浸润,而在后期,极化转向N2抗炎中性粒细胞,促进组织修复^[29]。由此可知,中性粒细胞在心脏损伤和修复中起到双重作用,发挥促炎作用,导致组织损伤和抗炎,以及促血管生成和促修复作用^[30]。

1.2 适应性免疫 在CHF中,随着促炎细胞因子^[31]的释放,适应性免疫系统^[32]被激活。辅助性T细胞,尤其是辅助性T细胞1型(helper T cell type 1, Th1)和辅助性T细胞17型(helper T cell type 17, Th17),与HF炎症和组织损伤增加有关,并产生细胞因子,如IFN- γ 和白细胞介素-17(interleukin-17, IL-17),增强巨噬反应以及炎症激活,促进心肌纤维化和不良重塑^[33]。调节性T细胞通常在HF中充当免疫激活和炎症的下调剂,研究发现,细胞毒性T细胞,如分化簇8 T细胞CD8可能通过诱导心脏组织中的细胞死亡、加剧炎症环境和HF进展而导致心肌损伤^[34]。

研究表明,与健康对照组相比,终末期CHF患者的心肌组织中CD3⁺T细胞数量增加^[35]。此外,CHF患者外周血的T细胞显示出包括CD69和CD25在内的活化标志物增强表面表达^[36]。并且在慢性缺血性心脏病患者的淋巴器官、外周血和衰竭心肌中观察到(cluster of differentiation 4, CD4⁺)和CD8⁺T细胞以及CD4⁺Th1 辅助性T细胞2型(helper T cell type 2, Th2)、Th17和Treg亚群的全身扩增^[37]。

1.3 炎症反应是心衰免疫机制中的重要环节 炎症在许多涉及先天性和适应性免疫反应的血管疾病的初始发展和进展中至关重要^[38]。HF主要由直接的心血管损伤驱动,该损伤会激活心脏修复或重塑的免疫反应,然后导致持续的炎症和疾病进展^[39]。先天免疫系统和适应性免疫系统在HF中都起着促炎作用^[32]。研究表明,在衰竭的心脏中,促炎细胞因子持续表达,慢性炎症反应持续存在^[40]。心肌受损后,大量的免疫细胞浸润,包括中性粒细胞、单核细胞、巨噬细胞等,释放炎症因子,调节心脏的炎症反应^[41]。而持续的、全身性的炎症状态,又会促进先天性和适应性免疫细胞向心脏的募集,共同导致了HF的发生和进展^[42]。

综上,心肌损伤后,先天免疫系统被激活,免疫细胞(单

核细胞、巨噬细胞、中性粒细胞)浸润其中,其亚型(如:Ly-6Chi/Ly-6Clo单核细胞、M1/M2巨噬细胞、N1/N2中性粒细胞)均呈现双相极化,对于维持免疫动态平衡起到重要作用。随后适应性免疫系统激活,Th1、Th17、CD8⁺T细胞释放IFN- γ 、IL-17等炎性因子,加剧炎症与心肌纤维化。在心衰疾病进程中,免疫激活与炎症反应互相促进,共同驱动心肌纤维化的进展。

2 从“湿浊痰饮”理论探讨心衰的免疫失衡机制

2.1 “湿浊痰饮”理论渊源 张伯礼院士根据多年临床经验,创立了“湿浊痰饮类病”学说,将津液异化类疾病分为了湿、浊、痰、饮四类,津液弥漫汽化为湿,聚而生浊,热煎稠浊者为痰,寒凝清稀者为饮^[43]。《素问·经脉别论篇》言:“饮入于胃,游溢精气,上输于脾,脾气散精,上归于肺,通调水道,下输膀胱,水精四布,五经并行。”^[43]水谷津液入胃,正常运化需依赖脾土运化,肺金宣肃,肝木疏泄,三焦决渎,以及肾和膀胱的温煦气化之功,正化则为津液,反之则生湿浊痰饮之阴邪。此类阴邪致病具有共性,首先是发病隐匿,起病和缓,积而成疾;其次,湿邪类病非阳不运、非阳不化,易伤阳气。此外,此四类阴邪胶着黏结,易阻滞气机,壅塞血脉;湿邪类病,流窜无形,停聚成积,又易与他邪兼夹致病^[44]。

张伯礼院士提出湿浊痰饮类病虽同源,但病有层次,湿为类病之端,是水液之“汽态”,弥漫三焦,故致病广泛,发病隐匿,多作为疾病早期或亚临床阶段的主要病理因素;浊为类病之张,湿邪蓄积日久而成浊,深入血脉、经络、脏腑,此时疾病从功能失调转变为器质损害;痰乃类病之进,更易阻滞气机,瘀塞血脉经络,与瘀成窠囊之患;饮为类病之重,其性坠积,得温则行,此类病以阳虚阴盛为本,水饮内停为标,常见于心力衰竭、慢性支气管炎、慢性阻塞性肺疾病、肝硬化腹水、慢性肾病等多种慢病后期或病重阶段^[45]。

2.2 基于“湿浊痰饮”理论探讨心衰病机 《金匱要略·胸痹心痛短气病脉证治》有言:“夫脉当取太过不及,阳微阴弦,即胸痹而痛,所以然者,责其极虚也。”^[46]论述了胸痹的病机,而“阳微阴弦”亦高度概括了心衰的病机。“阳微”即中上二焦阳气亏虚,“阴弦”指痰饮、瘀血等阴邪上乘阳位,阻滞气机。《素问·阴阳应象大论篇》曰:“阳化气,阴成形。”^[43]心脾阳气亏虚,则温煦气化失司,水液不得布散,停聚而生湿、浊、痰、饮等阴邪。《温热论》有言:“湿胜则阳微。”^[44]四类阴邪又会进一步损伤阳气,阻滞气机,加重疾病进展。此外,血水同源而生^[45],病理情况下二者相互影响,瘀血、痰饮等病理产物胶着凝滞^[46],正如《丹溪心法》所言:“痰挟瘀血,遂成囊。”^[47]

故心脾阳虚为本,湿、浊、痰、饮与瘀血阴邪互结为标,共同导致了心衰的发生发展。湿浊痰饮类阴邪弥漫周身,流窜三焦,湿蒙清窍则见头晕,浊阻中焦则见纳呆,痰瘀交阻则见胸痹心痛,饮溢肌肤则见水肿,饮留胸中则见心悸喘息。

2.3 免疫机制与“湿浊痰饮”理论相关 近年来研究发现湿浊痰饮类病多与免疫调节以及炎症反应相关^[48],津液运化失常,生成湿浊痰饮等阴邪,与炎症渗出表现类似^[49]。

研究发现,痰湿体质的高尿酸血症患者Th1细胞比例、Th17/Treg比值、Th1/Th2比值均明显高于平和体质健康组,

Treg细胞比例明显低于平和体质健康组,表明了痰湿体质患者存在明显的免疫失衡现象,以Th1和Th17细胞介导的免疫反应增强为主^[50]。易依柳^[51]构建痰湿壅盛型高血压大鼠模型,发现加味半夏白术天麻汤可以通过干预TGF-β蛋白表达,明显下调蛋白HMGB1、TLR4等促炎信号通路以达到抑制心肌纤维化的作用。刘彩玲^[52]通过高脂饲料喂养,构建肥胖痰湿证大鼠模型,发现痰湿证大鼠体内炎症细胞因子表达升高,而温胆汤可以调节PI3K-Akt-mTOR信号通路,改善机体的慢性炎症状态,降低炎症细胞因子表达,验证了燥湿化痰类中药组合治疗痰湿证的机制,即是调节机体免疫反应。

综上所述,痰湿证患者体内免疫机制失衡,而燥湿化痰类中药则可以通过调节机制靶点或免疫细胞,调控失衡的免疫反应来治疗痰湿证^[53]。推测由于机体异常的免疫反应,进而产生了湿浊痰饮类病理产物,外在表现为炎性分泌物渗出、肌肤水肿、胃肠道瘀血、舌苔厚腻或水滑,故辨证患者属痰湿证或痰浊证或水饮证。使用温阳益气或是化湿逐瘀等方药,通过调节失衡的免疫反应,以温化湿浊痰饮类阴邪,改善痰湿症状。可以推断免疫机制失衡与炎症反应可能是“湿浊痰饮”产生的内在机制之一。

免疫反应类似于中医中阳气的存在,正所谓“阴平阳秘,精神乃治”^[43],人体阴阳平衡,脏腑功能则正常运行。免疫调节亦是如此,处于协调状态,机体功能正常,如果免疫反应下降,则心肌细胞修复功能下降,心功能减弱,正是“阳化气”不足,导致“阴成形”太过,湿、浊、痰、饮由此而生。反之,免疫细胞过度激活,失衡的炎症反应会导致从宿主防御转变为损伤^[54],正如《黄帝内经》所言“少火生气,壮火食气”^[43],阳偏盛反而损伤正气,过度的免疫激活,促进炎症反应,亦会产生湿浊痰饮等病理产物。因此失调的免疫反应导致了“湿浊痰饮”的产生。

3 基于免疫机制以及“湿浊痰饮”学说探讨中医药论治心衰

中药治疗心衰,多采用温阳益气、化湿逐瘀之品。研究表明多种温阳化湿类中药复方,如芪参颗粒、暖心康、麝香通心滴丸、脑心通、参附注射液、芪参益气丸、防己茯苓汤等,可通过改变M1、M2巨噬细胞极化,改善心脏免疫调节失衡以防治心衰^[55]。“阳微阴弦”是心衰的核心病机,其本质即是本虚标实,中上二焦阳气亏虚为本,生成湿浊痰饮类邪为标,以温阳益气之品温补心脾肺,以化湿逐瘀之品祛湿、浊、痰、饮等阴邪。温阳益气、化湿逐瘀类中药皆可通过免疫调节机制防治心衰。

3.1 温阳祛湿以调控免疫失衡 中上焦阳虚是心衰的发病之本,贯穿疾病发生发展的始终,“阳化气”不足,必然导致“阴成形”太过,阳气虚损则邪停滞,湿浊痰饮等阴邪聚于体内,又进一步损耗阳气,形成恶性循环,这与免疫激活过程高度契合^[56]。

正所谓“大气一转,其气乃散”^[9],以温阳祛湿之药恢复阳气,温化阴邪,使人体正气周流,阴阳平衡。振奋阳气以抗邪,类似于身体的免疫机制启动,而温阳化湿类方药正是调节人体免疫系统,通过中药来调控炎症与免疫机制,以达到治疗心衰的目的。有研究^[57]发现,芪参益气滴丸可能通过调节胰岛

素(insulin,INS)、IL-6、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、白蛋白(albumin, ALB)、IL-1β、过氧化物酶体增生激活受体γ(peroxisome proliferative activated receptor gamma, PPARγ)、CCL2和胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor I, IGF-1)等靶点,参与晚期糖基化终产物-晚期糖基化终末产物受体(advanced glycationendproducts-receptor of advanced glycationendproducts, AGE-RAGE)信号传导、血脂异常、动脉硬化、缺氧诱导因子-1(hypoxia-inducible factor-1, HIF-1)信号通路和TNF信号通路等,调节炎症和免疫反应等来有效治疗糖尿病相关心衰(diabetes mellitus-related heart failure, DM-HF)。GUO Y H等^[58]使用10~40 mg/kg复心汤剂治疗阿霉素诱导的心力衰竭大鼠,并检测氧化应激相关生物标志物和炎性细胞因子的循环水平,发现复心汤治疗组大鼠体内淋巴小结数量增加且淋巴细胞增殖活跃,表明复心汤剂具有潜在的免疫调节功能。由此可见,温阳祛湿类汤剂以及注射液可以通过细胞因子,调节免疫机制来防治心衰。吴昱杰等^[59]通过采用水平慢性睡眠剥夺复合左前降支冠状动脉结扎构建大鼠CHF模型,发现复方人参补气颗粒可以通过UniProt ID蛋白通路,调节免疫功能,逆转具有免疫球蛋白(immunoglobulin, Ig)结构域的免疫蛋白等的差异表达,参与信号传导和细胞凋亡来抑制大鼠CHF气虚血瘀证,并通过蛋白组学发现复方人参补气颗粒调节的蛋白均聚焦在免疫相关通路上。CHEN L D等^[60]研究发现,活性化合物可以与促分裂原活化的蛋白质激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)、过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator-activated receptor, PPARγ)、血管紧张素转换酶(angiotensin-converting enzyme, ACE)、3-羟基-3-甲基戊二酸还原酶(3-hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzyme A reductase, HMGCR)等多种蛋白质相互作用,升高CD4、SOD等,通过调节免疫系统以发挥抗心力衰竭作用。综上,温阳祛湿类中药亦可通过蛋白通路以及蛋白相互作用等机制,调节免疫蛋白发挥抗心衰的作用。(见图1)

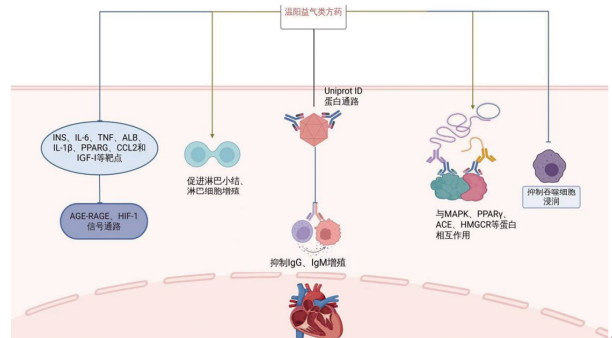


图1 温阳益气类中药治疗心衰的免疫机制

3.2 祛湿逐瘀以温化湿浊类邪 湿浊痰饮类阴邪作为标实,加快了心衰的发展进程。张伯礼院士提出,此类邪的治疗应遵循:治湿为首务,宣畅气机,燥化中焦;治浊早务尽,芳香化浊,用药需恒;治痰辨兼夹,多法并治,化痰当早;治饮需温化,固护阳气,贵在及时^[11]。利湿化痰、逐饮通瘀类中药治疗湿浊痰饮之邪,以化心衰之“阴弦”,亦是调节免疫机制与炎症反应而发挥作用的。

在疾病早期,因阳气亏虚,运化失司,水液停聚,湿邪弥

漫,经久不化,聚而生浊,湿浊阻滞气机,患者多表现为乏力短气、头晕纳呆等症状,此时治疗应以燥湿化浊为主。此外,湿浊易困阻脾阳,且湿土之气同类相召,终归治在脾胃^[11],治疗时应辅以温阳健脾。临床多采用苓桂术甘汤加减^[61],方中以茯苓为君,利水化湿,辅以桂枝温阳化气,以助茯苓气化水湿,白术健脾燥湿,稳固中焦运化。LV J Y等^[62]研究发现,苓桂术甘汤可以通过调节多种炎症信号通路和免疫细胞的活性来改善右心纤维化和功能障碍,包括减少整合素 $\beta 2$ (integrin beta, ITGB2)、整合素 α -L(integrin alpha-L, ITGAL)和C-X-C基序趋化因子受体4(C-X-C subfamily receptor4, CXCR4)等炎症分子的表达,减少M2巨噬细胞浸润并下调脂质过氧化相关血红素加氧酶1(hemeoxygenase 1, HMOX1)、尼克酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶4(Recombinant NADPH Oxidase 4, NOX4)、4-羟基壬烯醛(4-Hydroxynonenal, 4-HNE)等代谢相关信号。LIU M^[63]研究发现,祛风除湿类中药雷公藤的有效成分雷公藤内酯(triptolide, TPL)具有强大的免疫抑制和抗炎特性,通过下调p38丝裂原激活的蛋白激酶(p38 mitogen-activated protein kinase, p38 MAPK)和转化生长因子- $\beta 1$ (transforming growth factor $\beta 1$, TGF- $\beta 1$)/Smad同源物3(SMAD family member 3, Smad3)信号通路来抑制大鼠的心肌重塑。湿浊郁久化热,出现心烦口干、口舌生疮者,加以黄芩。XIAO Y C等^[64]通过腹主动脉收缩(abdominal aortic constriction, AAC)后心脏纤维化大鼠模型,发现黄芩可抑制血管紧张素II(angiotensin II, Ang II)诱导的心脏成纤维细胞增殖、胶原合成、纤连蛋白和结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)蛋白的表达,并通过激活AMPK通路,抑制TGF- β /Smads信号通路并减弱Ang II诱导的Smad3核易位,以及与转录共激活因子p300的相互作用,促进p300和AMPK的相互作用,改善大鼠的心脏纤维化。综上,祛湿逐饮类方药可通过调节炎症信号通路,调控免疫机制,达到改善心肌纤维化的作用。

HF患者晚期因心脏结构改变,出现体循环以及肺循环淤血甚至水肿,因此表现出胸闷憋喘、下肢水肿等症状。因湿浊积久不愈,进一步化为痰饮,痰瘀互结阻于心脉,则见胸闷;水饮凌心射肺则见憋喘、水肿^[65]。此时治疗应以涤痰逐瘀、温阳化饮为主。对于HF后期阳虚水泛证的患者,多予以中成药芪苈强心胶囊进行治疗。LIAO Y H等^[66]发现,在HF常规西药治疗的基础上,采用芪苈强心胶囊的扩张型心脏病患者IFN- γ 、IL-17、TNF- α 和IL-4水平降低更显著,而IL-10水平升高更明显,说明药物可通过调节炎症细胞因子的失衡,发挥免疫调节作用,改善心衰。对于憋喘明显的心衰患者,临床可用泻肺逐饮的小青龙汤来治疗。ZHOU G F等^[66]采用高盐饮食(high-salt diet, HSD)(8% NaCl食物和口服生理盐水,每天2 mL)构建高血压后射血分数保留心力衰竭(heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF)大鼠模型,发现小青龙汤可逆转模型大鼠肠道菌群失调,降低血清内毒素水平,降低HFpEF大鼠的收缩压,减轻心肌细胞肥大,抗左心室纤维化。此外,小青龙汤能通过下调MCP-1、TNF- α 和IL-6的表达,发挥抗炎、调节免疫系统稳态的作用,预防高血压大鼠HFpEF的发展。

综上,化饮逐瘀类中药多用于心衰晚期患者,可以通过降低IL家族、TNF家族等炎症细胞因子,调节免疫稳态,延缓心衰的发展。(见图2)

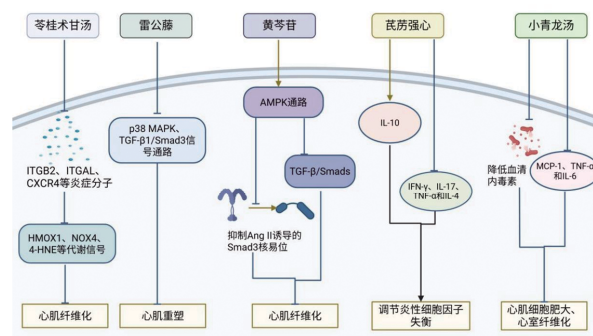


图2 祛湿逐瘀类中药治疗心衰的免疫机制

4 小 结

心衰的发病涉及多种机制,其中免疫反应失衡在疾病的发生发展中起到重要作用。湿浊痰饮类邪贯穿心衰发生发展的始终,且与免疫失调机制关系紧密。《金匱要略》中的“阳微阴弦”一词不仅概括了心衰的病机,更揭示了免疫机制与湿浊痰饮的关联,免疫反应失衡即为“阳微”,作为发病之本,而“阳化气”不足,导致“阴成形”太过,湿、浊、痰、饮、瘀等阴邪由此生成。中医药通过多机制多靶点治疗心衰,临床上取得良好的疗效,其中包括调节免疫机制,以化湿浊痰饮等阴邪。温阳益气类方药通过抑制巨噬细胞等炎症细胞浸润,调节IL家族、CXC家族、TNF等炎症因子以及调控免疫蛋白通路等机制调节失衡的免疫反应,减慢心衰进程,以治疗“阳微”本虚。化湿逐瘀类方药通过调节炎症信号通路,减少炎症细胞浸润,以及调控TGF- $\beta 1$ /Smad3、AMPK等信号通路,参与免疫反应机制,改善心肌纤维化以及心肌重塑,消除湿浊痰饮类邪。在西医常规治疗的基础上加以中药辅助治疗,可以作为新的治疗策略,为心衰患者提供更多治疗选择。

然而,当前研究仍存在问题有待突破:(1)HF发病的免疫机制较为复杂,目前已发现与IL、CCL、CXCL等炎症因子的释放以及吞噬细胞、单核细胞等炎症细胞浸润相关,未来需要更多细胞实验、动物实验探索其发病机制;(2)HF的湿浊痰饮证候分型尚未完全明确,需要通过现代组学技术筛选差异代谢物,为湿浊痰饮类病分型提供分子级证据;(3)中医药治疗心衰的免疫机制研究仍较少,目前已知TGF、AMPK等通路靶点,其上下游信号通路尚不明确,未来需更多细胞实验、网络药理学、蛋白组学等前沿技术探索其他信号通路机制,以便辅助中药复方对于HF治疗的精准调控;(4)临床成果转化不足,亟需开展多中心大样本的临床试验,验证中医药治疗心衰的科学有效性,为临床心衰的中医治疗提供更加坚实的科学基础。

参考文献

- [1] ZHANG M, SUN M Y, YIN H J, et al. The efficacy of YiqiHuoxue therapy for chronic heart failure: A meta-analysis in accordance with PRISMA guideline[J]. Medicine, 2022, 101(34):e30082.

- [2] KHAN M S, SHAHID I, BENNIS A, et al. Global epidemiology of heart failure[J]. *Nat Rev Cardiol*,2024,21(10):717-734.
- [3] YAN T, ZHU S J, YIN X J, et al. Burden, trends, and inequalities of heart failure globally, 1990 to 2019: A secondary analysis based on the global burden of disease 2019 study[J]. *J Am Heart Assoc*,2023,12(6):e027852.
- [4] BARBAGELATA L, MASSON W, LOBO M, et al. Semaglutide and heart failure: Updated meta-analysis[J]. *Curr Probl Cardiol*,2024,49(9):102721.
- [5] 王华,刘宇佳,杨杰孚.心力衰竭流行病学[J].*临床心血管病杂志*,2023,39(4):243-247.
- [6] 林奕,刘鹏.心力衰竭相关古籍病名新探[J].*中医药导报*,2025,31(10):212-216.
- [7] 黄帝内经·灵枢[M].曾召,整理.广州:广东科技出版社,2022.
- [8] 张仲景.金匱要略[M].何任,何若苹,整理.北京:人民卫生出版社,2023.
- [9] 刘昭炎,顾宁.中医药靶向调控沉默信息调节因子3干预慢性心力衰竭的研究策略及思考[J].*中医药导报*,2025,31(6):154-158.
- [10] 董国菊,刘永成.基于中西医病证结合的射血分数保留的心力衰竭气虚、血瘀、水饮证候诊断专家共识[J].*中华中医药学刊*,2023,41(7):255-258.
- [11] 李霄,金鑫瑶,吕玲,等.张伯礼“湿浊痰饮类病证治”学术思想撮要[J].*中医杂志*,2022,63(17):1620-1624.
- [12] 秦广宁,金鑫瑶,刘耀远,等.基于张伯礼“湿浊痰饮类病”学说浅析射血分数保留的心力衰竭治疗策略[J].*中医杂志*,2024,65(1):35-38,43.
- [13] ZHANG Z Y, YANG Z H, WANG S, et al. Mechanism of ferroptosis in heart failure: The role of the RAGE/TLR4-JNK1/2 pathway in cardiomyocyte ferroptosis and intervention strategies[J]. *Ageing Res Rev*,2025,109:102770.
- [14] KAYVANPOUR E, SEDAGHAT-HAMEDANI F, LID T, et al. Prognostic value of circulating fibrosis biomarkers in dilated cardiomyopathy (DCM): Insights into clinical outcomes[J]. *Biomolecules*,2024,14(9):1137.
- [15] CONTE M, PETRAGLIA L, POGGIO P, et al. Inflammation and cardiovascular diseases in the elderly: The role of epicardial adipose tissue[J]. *Front Med*,2022,9:844266.
- [16] WANG Y, LI J, ZHANG Y, et al. AREG(+) regulatory T cells mediating myocardial repair and neovascularization after myocardial infarction[J]. *Mol Med*,2025,31(1):229.
- [17] FENG D, DONG Y H, SONG Y R, et al. Nr4a1 modulates inflammation and heart regeneration in zebrafish[J]. *Development*,2025,152(20):dev204395.
- [18] HE J Y, FERAPONTOVA I, CHEN J, et al. The immunopathophysiology of organ fibrosis: From mechanisms to immunotherapies[J]. *Physiology*,2025,40(6):0.
- [19] CHEN R L, FU Y L, HU L, et al. Unraveling the complex cellular repair mechanisms following myocardial infarction[J]. *Int J Mol Sci*,2025,26(13):6002.
- [20] PRATT H G, STEVENS A M, SESTITO M, et al. Neutrophil extracellular traps modulate recruitment and immunosuppression of macrophages in pancreatic adenocarcinoma[J]. *Cancer Immunol Res*,2025,13(10):1547-1560.
- [21] WANG H Y, WANG Y P, ZHANG X J, et al. Early initiation of sacubitril/valsartan in STEMI patients improves ventricular remodeling[J]. *Am J Transl Res*,2025,17(6):4754-4763.
- [22] XU Y, JIANG K, SU F H, et al. A transient wave of Bhlhe41 (+) resident macrophages enables remodeling of the developing infarcted myocardium[J]. *Cell Rep*,2023,42(10):113174.
- [23] WANG W X, HE L, LI X Z, et al. Gelatin-based hydrogel patch by promoting M2 macrophage polarization to reduce inflammation and fibrosis alleviate post-myocardial infarction ventricular remodeling[J]. *Int J Biol-Macromol*,2025,322(Pt 1):146652.
- [24] WANG L X, LIN S L, WEI Q X, et al. Preventive Administration of Quercetin Promotes Survival and Reduces Adverse Ventricular Remodeling after myocardial infarction through facilitating M2-like macrophage polarization[J]. *Int Immunopharmacol*,2025,151:114296.
- [25] LEE C Z W, GINHOUX F. Biology of resident tissue macrophages[J]. *Development*,2022,149(8):dev200270.
- [26] LIAN Y J, LAI X L, WU C, et al. The roles of neutrophils in cardiovascular diseases[J]. *Front Cardiovasc Med*,2025,12:1526170.
- [27] DABRAVOLSKI S A, BUKRINSKY M I, UTKINA A S, et al. Exploring neutrophil extracellular traps in cardiovascular pathologies: The impact of lipid profiles, PAD4, and radiation[J]. *Biocell*,2025,49(6):931-959.
- [28] FU P, HAN X, LINQ Y, et al. CD11b blockade ameliorates myocardial ischemia/reperfusion injury by reducing neutrophil and monocyte infiltration[J]. *J Am Heart Assoc*,2025,14(13):e038142.
- [29] OBEAGU E I. N2 neutrophils and tumor progression in breast cancer: Molecular pathways and implications[J]. *Breast Cancer*,2025,17:639-651.
- [30] SUN R, WANG X D, NIE Y, et al. Targeted trapping of endogenous endothelial progenitor cells for myocardial ischemic injury repair through neutrophil-mediated SPIO nanoparticle-conjugated CD34 antibody delivery and

- imaging[J]. *Acta Biomater*, 2022, 146:421–433.
- [31] VILELLA-FIGUEROLA A, PADRÓ T, ROIG E, et al. New factors in heart failure pathophysiology: Immunity cells release of extracellular vesicles[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9:939625.
- [32] WANG Y G, WANG D H, WEI W H, et al. Myeloid-derived suppressor cells alleviate adverse ventricular remodeling after acute myocardial infarction[J]. *Mol Cell Biochem*, 2025, 480(4):2437–2454.
- [33] CERAOLO M G, MILAN M, FRATINI N, et al. CSPG4.CAR-T cells modulate extracellular matrix remodeling in DMD cardiomyopathy[J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(14):6590.
- [34] JIMENEZ J, AMRUTE J, MA P, et al. The immune checkpoint regulator CD40 potentiates myocardial inflammation[J]. *Nat Cardiovasc Res*, 2025, 4(4):458–472.
- [35] BORGER J, ZWECK E, MOOS C, et al. Myocardial inflammation is associated with impaired mitochondrial oxidative capacity in ischaemic cardiomyopathy[J]. *ESC Heart Fail*, 2025, 12(2):1246–1255.
- [36] BURRELLO J, BURRELLO A, VACCHI E, et al. Supervised and unsupervised learning to define the cardiovascular risk of patients according to an extracellular vesicle molecular signature[J]. *Translational Research: The Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 2022, 244:114–125.
- [37] 彭勇, 高文月, 秦娣. T淋巴细胞介导免疫反应在心脏纤维化中的作用机制及研究进展[J]. *生理学报*, 2025, 77(1):95–106.
- [38] YIBULAYIN K, ABULIZI M. The function of miRNAs in the immune system's inflammatory reaction to heart failure[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2024, 11:1506836.
- [39] FRAGASSO G, STOLFO D, ANKER M S, et al. The crosstalk between immune activation and metabolism in heart failure. A scientific statement of the Heart Failure Association of the ESC[J]. *Eur J Heart Fail*, 2025, 27(9):1700–1719.
- [40] WANG Q X, ISMAHIL M A, ZHU Y J, et al. CD206+IL-4R α (+) macrophages are drivers of adverse cardiac remodeling in ischemic cardiomyopathy[J]. *Circulation*, 2025, 152(4):257–273.
- [41] LI T T, YAN Z P, FAN Y J, et al. Cardiac repair after myocardial infarction: A two-sided role of inflammation-mediated[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2023, 9:1077290.
- [42] SCHIATTARELLA G G, ALCAIDE P, CONDORELLI G, et al. Immunometabolic mechanisms of heart failure with preserved ejection fraction[J]. *Nat Cardiovasc Res*, 2022, 1(3):211–222.
- [43] 黄帝内经素问[M].周鸿飞,范涛点校.郑州:河南科学技术出版社,2017.
- [44] 吴有性.温疫论[M].南京:凤凰出版社,2024.
- [45] 李可可,吴亚萍,柯诗文,等.国医大师洪广祥基于“血不利则为水”治疗支气管哮喘经验浅析[J].*中华中医药杂志*, 2025, 40(5):2184–2187.
- [46] 曾蕾,柯楚霄,徐晓凡,等.《金匱要略》“血水同治”思想及其在岭南中医妇科疾病诊治中的运用[J].*广州中医药大学学报*, 2022, 39(4):965–970.
- [47] 朱震亨.丹溪心法[M].北京:中版集团数字传媒有限公司,2020.
- [48] 任爽,刘妍彤,张杰.痰湿现代医学本质述析[J].*中国中医基础医学杂志*, 2021, 27(9):1515–1518.
- [49] 张瑞,贾福运,闫景顺,等.基于“脾-线粒体”和“湿浊痰饮类病”学说探析心力衰竭发病与辨治[J].*中国实验方剂学杂志*, 2025, 31(10):265–274.
- [50] 曹凤娇,杜梦梦,施晓军,等.痰湿体质与高尿酸血症及CD4⁺T淋巴细胞亚群的关系研究[J].*现代中西医结合杂志*, 2025, 34(2):177–184.
- [51] 易依柳.加味半夏白术天麻汤对痰湿壅盛型自发性高血压大鼠血压及心肌纤维化的影响[D].长沙:湖南中医药大学,2023.
- [52] 刘彩玲.基于PI3K-Akt-mTOR-自噬信号变化探讨肥胖痰湿证炎症状态及温胆汤干预机制[D].南昌:江西中医药大学,2023.
- [53] 刘俊,宗晨旭,葛湄菲,等.基于免疫机制从“脾虚生痰湿”论治多发性抽动症的研究[J].*世界科学技术-中医药现代化*, 2022, 24(11):4286–4292.
- [54] CHEN Y, LIN Q Q, CHENG H, et al. Immunometabolic shifts in autoimmune disease: Mechanisms and pathophysiological implications[J]. *Autoimmun Rev*, 2025, 24(3):103738.
- [55] ZHU Z Q, WANG M, LU S H, et al. Role of macrophage polarization in heart failure and traditional Chinese medicine treatment[J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15:1434654.
- [56] 史胜楠. 基于IL-6/STAT3通路探究参芪复方治疗缺血性心力衰竭的免疫调节机制[D].北京:中国中医科学院,2022.
- [57] MA Y R, LAI J Y, CHEN Z T, et al. Exploring therapeutic targets and molecular mechanisms for treating diabetes mellitus-associated heart failure with QishenYiqi dropping pills: A network pharmacology and bioinformatics approach[J]. *Medicine*, 2024, 103(31):e39104.
- [58] GUO Y H, HUANG L J, DI T T, et al. Fuxin decoction attenuates doxorubicin-induced heart failure in rats via oxidizing suppression and regulating immune responses[J]. *J Tradit Chin Med*, 2018, 38(4):579–584.

(下转第193页)

- 国内外中药质量标志物研究文献的计量学分析[J].中草药, 2021, 52(9):2575-2588.
- [13] 陈悦, 陈超美, 刘则渊, 等. CiteSpace知识图谱的方法论功能[J]. 科学学研究, 2015, 33(2):242-253.
- [14] 高国建, 李少源, 刘颖, 等. 艾灸治疗艾滋病的文献计量学分析[J]. 中国中医基础医学杂志, 2023, 29(5):799-803.
- [15] 李鑫辉, 徐玛丽, 杜建芳, 等. 从中医“瘀”“热”“毒”辨治冠心病胸痹的Meta分析[J]. 中国中医基础医学杂志, 2019, 25(6):778-782.
- [16] 崔阳阳, 杨丽霞, 马仙康, 等. 糖尿病心肌病的发病机制及中医药干预研究进展[J]. 中医研究, 2022, 35(5):87-91.
- [17] 姚鹏宇, 梁粟, 李伟, 等. 糖尿病心肌病病理理论撮要[J]. 辽宁中医药大学学报, 2024, 26(10):212-216.
- [18] 范玉琴, 文思敏, 杨新倩, 等. 刍议慢性心力衰竭的气血津液辨治[J]. 基层中医药, 2024, 3(3):90-95.
- [19] 钟森杰, 赵新元, 高翔, 等. 冠心病不同阶段临床特征与证素分布的回顾性横断面调查[J]. 中国中药杂志, 2024, 49(5):1406-1414.
- [20] 张京春, 陈可冀. 瘀毒病机与动脉粥样硬化易损斑块相关的理论思考[J]. 中国中西医结合杂志, 2008, 28(4):366-368.
- [21] 李玉娟, 吴敏. 基于治未病思想探讨从“瘀毒”论治急性冠脉综合征[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2024, 22(9):1689-1692.
- [22] 刘珊珊, 李彦斌, 何怀阳, 等. 冠心病中医证素分布及与危险因素的相关性研究[J]. 中国中医药现代远程教育, 2024, 22(22):125-128.
- [23] 周广社. 加味四妙勇安汤治疗热毒血瘀型心绞痛45例[J]. 陕西中医, 2009, 30(10):1287-1288.
- [24] 张乐松, 李军, 张文杰, 等. 运用“透热转气”治疗瘀毒型冠状动脉粥样硬化性心脏病经验[J]. 环球中医药, 2024, 17(9):1851-1855.
- [25] 袁蛀鱼, 曲华, 史大卓. 黄连-莪术药对配伍规律研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2024, 44(5):554-557.
- [26] 张佳乐, 许伟明, 张逸雯, 等. 冠心病热相关证临床用药规律分析[J]. 中药新药与临床药理, 2022, 33(5):707-713.
- [27] 姚美丹, 李雨, 黄尉威, 等. 胸痹心痛热毒血瘀证血管病变及相关特征分析[J]. 广州中医药大学学报, 2024, 41(2):263-271.
- [28] 陈纪焯, 李晓雅, 于宗良, 等. 基于瘀毒理论与细胞胞葬的关系探讨动脉粥样硬化易损斑块的病机[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(1):188-193.
- [29] 施雪斐, 王肖龙, 陈铁军, 等. 清热化痰方对热毒血瘀型急性ST段抬高型心肌梗死病人急诊PCI术后左室重构的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2022, 20(1):19-23.

(收稿日期:2025-07-08 编辑:时格格)

(上接第159页)

- [59] 吴昱杰, 王智博, 李瑛, 等. 慢性心力衰竭气虚血瘀证及复方人参补气颗粒干预机制的蛋白质组学研究[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(19):5052-5063.
- [60] CHEN L D, CAO Y, ZHANG H, et al. Network pharmacology-based strategy for predicting active ingredients and potential targets of Yangxinshi tablet for treating heart failure[J]. J Ethnopharmacol, 2018, 219:359-368.
- [61] 史平平, 张丽娜, 王英杰, 等. 苓桂术甘汤加减方联合西药治疗肺源性心脏病的Meta分析[J]. 中医药导报, 2023, 29(4):164-170.
- [62] LV J Y, SHI S Q, FU Z Y, et al. Exploring the inflammation-related mechanisms of Lingguizhugan decoction on right ventricular remodeling secondary to pulmonary arterial hypertension based on integrated strategy using UPLC-HRMS, systems biology approach, and experimental validation[J]. Phytomedicine, 2024, 132:155879.
- [63] LIU M, CHEN J, HUANG Y Q, et al. Triptolide alleviates isoprenaline-induced cardiac remodeling in rats via TGF- β 1/Smad3 and p38 MAPK signaling pathway[J]. Pharmazie, 2015, 70(4):244-250.
- [64] XIAO Y C, YE J T, ZHOU Y, et al. Baicalin inhibits pressure overload-induced cardiac fibrosis through regulating AMPK/TGF- β Smads signaling pathway[J]. Arch Biochem Biophys, 2018, 640:37-46.
- [65] LIAO Y H, YUAN J, JIN X J, et al. Qiliqiangxin alleviates imbalance of inflammatory cytokines in patients with dilated cardiomyopathy: A randomized controlled trial[J]. Curr Med Sci, 2024, 44(6):1081-1090.
- [66] ZHOU G F, JIANG Y H, MA D F, et al. Xiao-Qing-long Tang prevents cardiomyocyte hypertrophy, fibrosis, and the development of heart failure with preserved ejection fraction in rats by modulating the composition of the gut microbiota[J]. Biomed ResInt, 2019, 2019:9637479.

(收稿日期:2025-10-22 编辑:时格格)